



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 195 04 386 A 1

⑯ Int. Cl. 6:  
**C 25 D 11/36**  
C 25 D 9/04  
A 61 L 27/00  
// A61C 8/00, A61F  
2/30, 2/00

⑯ Aktenzeichen: 195 04 386.3  
⑯ Anmeldetag: 10. 2. 95  
⑯ Offenlegungstag: 22. 8. 96

DE 195 04 386 A 1

⑯ Anmelder:  
Technische Universität Dresden, 01069 Dresden, DE  
⑯ Vertreter:  
Kailuweit & Uhlemann, 01187 Dresden

⑯ Erfinder:  
Scharnweber, Dieter, Dr.rer.nat., 01324 Dresden, DE;  
Börsch, Henrike, Dipl.-Ing., 01097 Dresden, DE;  
Worch, Hartmut, Prof. Dr.-Ing.habil., 01069 Dresden, DE;  
Hofinger, Jürgen, Dipl.-Ing., 01309 Dresden, DE;  
Kranz, Curt, Dr.-Ing., 10825 Berlin, DE; Pompe,  
Wolfgang, Prof. Dr.rer.nat.habil., 01737 Kurort  
Hartha, DE

⑯ Entgegenhaltungen:  
DE 43 03 575 C1  
US 41 45 764  
EP 2 37 053 A2  
EP 2 32 791 A2  
EP 6 544 A1  
WO 92 13 984 A1  
JP 52-85 212 A

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Verfahren zur Herstellung einer graduierten Beschichtung aus Calciumphosphatphasen und Metallocidphasen auf metallischen Implantaten  
⑯ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer graduierten Beschichtung aus Calciumphosphatphasen und Metallocidphasen auf metallischen Implantaten, insbesondere aus Titan oder Titanlegierungen, für die Verwendung als Dental-, Kiefer- oder Gelenkimplantat. Als Elektrolyt wird eine Lösung verwendet, in der Calcium- und Phosphationen vorliegen, der pH-Wert der Lösung auf schwach sauer bis etwa neutral eingestellt ist, die Substrat elektroden wechselweise katodisch und anodisch polarisiert werden. Die graduiert abgeschiedene Schicht ist haftfest, von feiner Struktur und zeichnet sich durch hohe Biokompatibilität aus.

DE 195 04 386 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer graduierten Beschichtung mit Calciumphosphatphasen und Metalloxidphasen auf metallischen Implantaten, insbesondere aus Titan oder Titanlegierungen, für die Verwendung als Dental-, Kiefer- oder Gelenkimplantat.

Es ist bekannt, daß der Zeitraum des Einwachsens bis zum Vorliegen einer mechanischen Belastbarkeit eines Implantats verkürzt werden kann, wenn ein metallisches Implantat verwendet wird, das mit Calciumphosphatphasen und insbesondere mit dem dem Knochenmineral entsprechenden Calciumphosphat, dem Hydroxylapatit, beschichtet ist.

Der Verbund zwischen Metallimplantat und Calciumphosphaten wird auf verschiedene Weise realisiert. Nach EP-A 0006544 werden die kugelförmigen Calciumphosphatpartikel in die Oberfläche durch Ausgießen einer Form, mit dem Implantatmetall eingebracht. In US-PS 4.145.764 wird ein Verfahren beschrieben, bei dem Keramikteilchen thermisch auf das Implantat aufgespritzt werden. Diese Verfahren sind jedoch sehr energieintensiv, kosten- und zeitaufwendig. Aus EP 0232791 und EP 0237053 sind weiterhin Verfahren bekannt, bei denen durch anodische Oxidation unter Funkenentladung in wäßrigen Elektrolyten eine in Oxiden enthaltene, resorbierbare Calciumphosphatkeramik auf Titan aufgebracht wird. Die dabei erzeugten Schichten bestehen aber nicht aus Hydroxylapatit oder Fluorapatit, sondern aus Oxiden und stark resorbierbaren Calciumphosphaten. Mit der vollständigen Resorption der Calciumphosphatphasen geht dabei auch der bioaktive Charakter des Implantats verloren.

Die DE 43 03 575 C1 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung apatitbeschichteter Metallimplantate unter Induzierung einer plasmachemischen Reaktion mittels Wechselstrom in wäßrigen Lösungen. Als Elektrolyt wird dabei eine Lösung aus Alkali- oder Erdalkalikarbonaten verwendet, in der Hydroxylapatit und/oder Fluorapatit mit einer definierten Körnung und Konzentration dispergiert ist. Das plasmachemische Verfahren führt zu Schichten, die aus bis zu 95% reinem Hydroxylapatit oder Fluorapatit bestehen.

Nachteile des Verfahrens liegen insbesondere in den auftretenden großen Schichtdicken (bis 250 µm) sowie in der groben Körnigkeit der Schichten (bis zu 100 µm). zudem ist die Haftung der Schichten nicht optimal.

Die WO 92/13984 beschreibt ein Verfahren zur Abscheidung bioaktiver Schichten auf leitfähigen Substraten. In einer Elektrolysezelle ist eine inerte Anode und eine Elektrolytlösung enthalten, die aus einer wäßrigen Lösung von Ionen der Keramik besteht und einen pH-Wert von weniger als 8 aufweist. Das aktivierte leitfähige Substrat wird in die Elektrolytlösung eingetaucht und das Potential zwischen Anode und leitfähigem Substrat so eingestellt, daß durch eine pH-Wert-Erhöhung an der Nahtstelle zwischen Elektrolytlösung und leitfähigem Substrat eine keramische Schicht auf dem leitfähigen Substrat abgeschieden wird.

Nachteilig an der Lösung ist, daß die Schichtabscheidung nur auf der Oberfläche des Substrats erfolgt, so daß zum einen keine belastbare Verbindung zu dieser entstehen kann und die Schicht zum anderen biologisch vollständig resorbierbar ist. Weiterhin besteht die abgeschiedene Schicht prinzipiell im wesentlichen aus drei Bestandteilen,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tricalciumphosphat und Komponenten der Formel  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3-x(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{1+x}$  mit

einem Wert von  $x = 0.2$  und weniger. Die Schicht stellt somit stets eine Mischung dar, die dem strukturellen Aufbau des Knochens nicht nahe kommt.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, metallische Implantate vorzugsweise aus Titan oder Titanlegierungen mit einer graduierten Beschichtung aus Calciumphosphatphasen und Metalloxidphasen zu beschichten, so daß neben einer Beschleunigung des Einwachsverhaltens eine dauerhafte Verbesserung der Wechselwirkung zwischen Implantatoberfläche und dem biologischen System erreicht wird. Daneben soll die Zusammensetzung der Calciumphosphatphasen über Verfahrensparameter steuerbar sein, so daß wahlweise Hydroxylapatit, Octacalciumphosphat oder Brushit bzw. definierte Mischungen aus diesen Phasen erzeugt werden können.

Erfundungsgemäß wird die Aufgabe durch ein elektrochemisches Verfahren mit einer vom Metallimplantat gebildeten Substratelektrode und einer Gegenelektrode gelöst, bei dem als Elektrolyt eine wäßrige Lösung mit Calcium- und Phosphationen im schwach sauren bis etwa neutralen Bereich verwendet und die vom Implantat gebildete Substratelektrode wechselnd katodisch und anodisch polarisiert wird.

Vorzugsweise wird das Konzentrationsverhältnis an Calcium- und Phosphationen im Elektrolyten so gewählt, daß es dem Konzentrationsverhältnis von Calcium- und Phosphationen in Hydroxylapatit entspricht. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird der Elektrolyt aus einer wäßrigen  $\text{CaCl}_2$ - und einer  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ -Lösung mit einer dem Hydroxylapatit entsprechenden Konzentration an Calcium- und Phosphationen hergestellt. Der pH-Wert wird vorzugsweise mit verdünnter  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung auf einen Wert von 4 bis 7,5 eingestellt. Die Verwendung anderer leicht löslicher Calciumsalze sowie Phosphate (z. B. Alkaliphosphate) ist ebenfalls möglich. Darüber hinaus sind es wesentlich die Elektrolysebedingungen, die die Bildung von bestimmten Calciumphosphatphasen bzw. derer Mischungen bestimmen. Damit ist es auch möglich, andere Konzentrationsverhältnisse an Calcium- und Phosphationen zu wählen.

In einer aus Substratelektrode, Bezugselektrode und Gegenelektrode gebildeten Anordnung wird die vom Implantat gebildete Substratelektrode wechselnd katodisch und anodisch polarisiert. Vorzugsweise wird die Substratelektrode in einem ersten Schritt katodisch polarisiert. Im mehrfachen Wechsel schließen sich anodische und katodische Polarisation an, wobei vorzugsweise die Abscheidung bei katodischer Polarisation der Substratelektrode beendet wird.

Vorteilhaft werden die Zeiten für die katodische und anodische Polarisation bei ihrer Wiederholung erhöht und/oder die anodische Polarisation mit positiv werden dem anodischen Potential durchgeführt. Katodische und anodische Polarisation der Substratelektrode erfolgen im Wechsel mit einer Gesamtdauer der katodischen Polarisation zwischen 1 und 60 min und einer Gesamtdauer der anodischen Polarisation zwischen 1 und 60 min.

Die katodische Polarisation kann potentiostatisch oder galvanostatisch und die anodische Polarisation potentiostatisch, potentiodynamisch oder galvanostatisch bis zum Erreichen eines gewünschten Zielpotentials geführt werden. Das Zielpotential liegt im Bereich von 2 bis 150 V<sub>SCe</sub>. Die Wahl des Zielpotentials bestimmt dabei die Dicke der auszubildenden Titanoxidschicht und damit letztlich auch die des graduierten Bereichs der Beschichtung.

Die Stromdichte der katodischen galvanostatischen Polarisation wird vorzugsweise auf etwa 0.1 bis 5 mA/cm<sup>2</sup> eingestellt.

Die Drei-Elektroden-Anordnung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist aus gesättigter Kalomelektrode als Bezugselektrode, Platinblech als Gegenelektrode und Metallimplantat als Substratelektrode aufgebaut. Als Elektrolytzelle wird eine thermostierbare Zelle verwendet. Die elektrochemische Reaktion wird vorzugsweise bei etwa 60°C durchgeführt.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens lässt sich eine gewünschte Calciumphosphatphase bzw. eine definierte Mischung aus Calciumphosphatphasen als gradiertes Gefüge mit dem Metallooxid des Implantatmaterials aus der verwendeten Elektrolytlösung auf dem Metallimplantat ausbilden. Die auf dem Metallimplantat abgeschiedene Schicht bewirkt ein gutes Heranwachsen des Knochens an das Implantat. Damit wird der Einbau des Implantats in das biologische System befördert. Unter Einwirkung körpereigener Substanzen wird die Schicht normalerweise aufgebraucht. Um dem Knochen eine Orientierung über die gesamte Lebensdauer zu geben, werden Calciumphosphatpartikel nicht nur fest mit dem Implantat verbunden, sondern in diesem fest eingebaut. Dies gelingt durch die schrittweise katodische und anodische Polarisation der Substratelektrode. An dieser wird bei katodischer Polarisation die gewünschte Calciumphosphatphase bzw. eine definierte Mischung aus Phasen aus dem Elektrolyten angelagert. Bei anodischer Polarisation beginnt die Oxidschicht des Implantatmetalls über die angelagerten Calciumphosphatpartikel hinauszuwachsen, wodurch diese in die Oxidschicht des Metalls eingelagert werden. Durch Wiederholung der beiden Schritte wird die Dicke der Schicht erhöht. Für das Wachstum der Schicht aus Calciumphosphatphasen ist es vorteilhaft, die Zeiten für die Schritte zu erhöhen und den zweiten Schritt mit positiver werdendem anodischen Potential durchzuführen. Damit die äußere Schicht durch Calciumphosphatphasen gebildet wird, ist ein Abschluß der Bildung der graduierten Schicht mit katodischer Polarisation vorteilhaft.

Der Vorteil der erfindungsgemäß abgeschiedenen Schichten besteht darin, daß durch den festen Einbau der Calciumphosphatphasen in die Implantatoberfläche eine verbesserte Kraftübertragung und eine dauerhafte Verbesserung der Biokompatibilität erreicht werden. Durch die Möglichkeit der Anpassung der Zusammensetzung der Schicht an die Zusammensetzung der anorganischen Knochensubstanz wird ein schnelles Einwachsen in den Knochen begünstigt.

Anhand nachfolgender Ausführungsbeispiele wird die Erfindung näher erläutert.

#### Ausführungsbeispiel 1

Eine Scheibe aus 99.7% reinem Titan mit einem Durchmesser von 13 mm, einer Dicke von 2 mm wird geschliffen, in Alkohol gereinigt, mit deionisiertem Wasser gespült und föngetrocknet. Als Elektrolytlösung dient eine Calciumphosphatlösung, die folgendermaßen hergestellt wird: Jeweils 10 ml Stammlösung von  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  in den Konzentrationen 33 mM und 20 mM werden verdünnt und gemischt, so daß 200 ml entstehen; 1.67 mM an Calcium- und 1.0 mM an Phosphationen. Der pH-Wert wird zuvor mit verdünnter  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung auf 6.4 eingestellt. Die Lösung wird auf 60°C erhitzt und in eine Doppelmantelzelle gegeben. Eine Drei-Elektroden-Anordnung wird aufge-

baut. Als Bezugselektrode dient eine gesättigte Kalomelektrode, Gegenelektrode ist ein Platinblech und Arbeitselektrode ist die Titanscheibe. Die Kontaktierung des Potentiostaten wird vorgenommen. Die Ausbildung der Hydroxylapatitschicht erfolgt über eine wechselnde Polarisation:

- 10 min katodische Polarisation der Titanprobe, galvanostatisch mit  $I = 1 \text{ mA}$  (1. Schritt);
- 10 min anodische Polarisation, potentiostatisch mit  $U = 5 \text{ Vsce}$  (2. Schritt);
- 15 min katodische Polarisation wie im 1. Schritt (3. Schritt);
- 10 min anodische Polarisation mit  $U = 10 \text{ Vsce}$  (4. Schritt);
- abschließend 35 min katodische Polarisation wie im 1. Schritt (5. Schritt).

Die Probe wird aus dem Elektrolysebad genommen, mit deionisiertem Wasser gespült und föngetrocknet. Die abgeschiedene Schicht erscheint weißlich gelblich, ist einheitlich ausgebildet und haftet gut. Die elektronenmikroskopische Untersuchung zeigt eine geschlossene Schicht, die aus Agglomeraten kleiner Nadeln besteht (Länge der Nadeln etwa 500 nm). Die Analyse der Zusammensetzung mittels energiedispersiver Röntgenanalyse liefert ein Ca/P-Verhältnis der Phase in der Schicht, das dem von kommerziellen Hydroxylapatit entspricht. Röntgenbeugungsuntersuchungen erbringen mit Hilfe der Kristallstruktur den Nachweis der Phase Hydroxylapatit.

Die Schrägpräparation zeigt eine Gradierung der Phasengrenze, elektronenmikroskopisch ist kein scharfer Übergang zwischen Substrat und Schicht zu beobachten.

#### Ausführungsbeispiel 2

Ein Elektrolyt identisch dem aus Beispiel 1 wird verwendet. Die Titanscheibe wird wie in Beispiel 1 hergestellt. Der elektrochemische Aufbau entspricht dem in Beispiel 1. Nach einer galvanostatischen katodischen Polarisation ( $I = 0.3 \text{ mA}$ , 10 min) (Schritt 1) wird im 2. Schritt ausgehend von dem sich bei der galvanostatischen katodischen Polarisation einstellenden Potential mit einer Polarisationsgeschwindigkeit von 5 mV/s anodisch bis auf 5 Vsce polarisiert. Nach Erreichen des Potentials wird in Schritt 3 15 min eine katodische Polarisation mit 0.3 mA durchgeführt. Als 4. Schritt wird ausgehend von dem sich bei der galvanostatischen katodischen Polarisation einstellenden Potential mit einer Polarisationsgeschwindigkeit von 5 mV/s anodisch bis auf 10 Vsce polarisiert. Abschließend erfolgt 35 min katodische Polarisation wie im 1. Schritt (5. Schritt).

Die auf der Substratelektrode vorliegende Schicht besteht aus Octacalciumphosphat. Die elektronenmikroskopische Untersuchung zeigt nadel- bis bänderförmige Kristalle mit einer Ausdehnung bis zu 5 µm. Vergleichende röntgendiffraktometrische und ramanspektroskopische Untersuchungen liefern den Nachweis, daß die Schicht aus Octacalciumphosphat aufgebaut ist.

Die Schrägpräparation zeigt eine Gradierung der Phasengrenze, elektronenmikroskopisch ist kein scharfer Übergang zwischen Substrat und Schicht zu beobachten.

#### Ausführungsbeispiel 3

Eine Titanscheibe wird wie in Beispiel 1 hergestellt. Als Elektrolytlösung werden 200 ml einer Calcium-

phosphatlösung verwendet, die durch Einwaage der Salze wie folgt zusammengesetzt ist: 40 mM  $\text{CaCl}_2$  und 25 mM  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ . Der pH-Wert wird auf 4.4 eingestellt.

Der elektrochemische Aufbau entspricht dem in Beispiel 1.

Nach der 1. potentiostatischen katodischen Polarisation mit  $U_{\text{SCE}} = -1300 \text{ mV}$ , 10 min (Schritt 1) wird die Elektrode im 2. Schritt 10 min mit 1 mA galvanostatisch anodisch polarisiert. Nach einer 15 minütigen katodischen Polarisation wie in Schritt 1 (3. Schritt) wird im 4. Schritt 10 min mit 2 mA galvanostatisch anodisch polarisiert. Abschließend erfolgt eine 35 minütige katodische Polarisation wie in Schritt 1 (5. Schritt).

Die auf der Substratelektrode vorliegende Schicht besteht aus plättchenförmigen Kristallen mit einer Ausdehnung bis zu 30  $\mu\text{m}$ .

Die energiedispersive Röntgenanalyse liefert ein Ca/P-Verhältnis der Phase in der Schicht, das dem von kommerziellen Brushit entspricht. Röntgenbeugungsuntersuchungen erbringen mit Hilfe der Kristallstruktur den Nachweis der Phase Hydroxylapatit.

Die Schrägpräparation zeigt eine Gradierung der Phasengrenze, elektronenmikroskopisch ist kein scharfer Übergang zwischen Substrat und Schicht zu beobachten.

#### Ausführungsbeispiel 4

Ein Elektrolyt identisch dem aus Beispiel 1 wird verwendet. Die Titanscheibe wird wie in Beispiel 1 hergestellt und zusätzlich bis zu einer spiegelnden Oberfläche poliert und in 50 ml einer Lösung, die 0.5 M an NaOH und 0.1 M an  $\text{H}_2\text{O}_2$  ist, 4 min lang bei 65°C oxidierend geätzt. Die geätzte Oberfläche lässt mittels Rasterelektronenmikroskop einen unterschiedlichen Angriff der Titankristallite und eine Strukturierung im nm-Maßstab erkennen. Die Abscheidung der Schicht erfolgt in gleicher Weise wie in Ausführungsbeispiel 1. Die elektronenmikroskopische Untersuchung zeigt nadelförmige Kristallite wie in Beispiel 1 mit einem Ca/P-Verhältnis für Hydroxylapatit. Insgesamt weist die Schicht eine größere Rauigkeit auf. Die Schicht zeigt eine bessere Haftung auf der Unterlage als die in Beispiel 1 hergestellte. Der untersuchte Schrägschliff zeigt zusätzlich zur Gradierung eine Verzahnung zwischen Substrat und Schicht.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer graduierten Beschichtung mit Calciumphosphatphasen und Metallocidphasen auf metallischen Implantaten mit Hilfe elektrochemischen Reaktionen in wäßrigen Dispersionen, mit einer aus dem Metallimplantat gebildeten Substratelektrode und einer Gegenelektrode, gekennzeichnet dadurch, daß als Elektrolyt eine Lösung verwendet wird, in der Calcium- und Phosphationen vorliegen, der pH-Wert der Lösung vorzugsweise im schwach sauren bis etwa neutralen Bereich eingestellt ist und die Substratelektrode wechselnd katodisch und anodisch polarisiert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß das Konzentrationsverhältnis von Calcium- und Phosphationen im Elektrolyten dem in Hydroxylapatit entspricht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß der pH-Wert der Elektrolytlösung 4 bis

7.5 beträgt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Substratelektrode beginnend mit einer katodischen Polarisation mehrfach wechselnd katodisch und anodisch polarisiert und die Abscheidung mit einer katodischen Polarisation beendet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 und 4, gekennzeichnet dadurch, daß beim Wechsel von katodischer und anodischer Polarisation im Folgeschritt die Zeitdauer der Polarisation erhöht und/oder die anodische Polarisation mit positiver werdendem Potential durchgeführt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß die katodische Polarisation potentiostatisch oder galvanostatisch und die anodische Polarisation potentiostatisch, potentiodynamisch oder galvanostatisch bis zum Erreichen eines im Bereich von 2 bis 150  $V_{\text{SCE}}$  liegenden Zielpotentials geführt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß katodische und anodische Polarisation im Wechsel und mit einer Gesamtdauer der katodischen Polarisation zwischen 1 und 60 min und mit einer Gesamtdauer der anodischen Polarisation zwischen 1 und 60 min erfolgen.

8. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Stromdichte der katodischen galvanostatischen Polarisation 0.1 bis 5 mA/cm<sup>2</sup> beträgt.